Original Article: *Pediatric Endocrinology Reviews(PER)*. Volume 8, No.4, 2011
Editor-in-Chief: Zvi Laron, MD, PhD(h.c.)
Associate Editor: Mitchell E. Geffner, MD
Associate Editor for Japan and Pacific Area: Tanaka Toshiaki, MD
(*PER* published by: Y.S. MEDICAL MEDIA Ltd.)

PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY REVIEWS

抄訳シリーズ

NO.32

CONTENTS

1
成長ホルモン治療：直面するジレンマ
Zvi Laron, MD, PhD, (h.c.)
たなか成長クリニック　田中 敏章

2
インスリン様成長因子の分子作用メカニズム：GH-IGF系の変異が低身長を起こす機序
Briony E Forbes, PhD
国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部　曽根田 瞬

3
成長と代謝の接点としてのIGFBP-2——小児肥満との関係
Matthew A Sabin, MB, BS, PhD, Vincenzo C Russo, PhD, Walid J Azar, BSc, Steven W Yau BSc, Wieland Kiess, MD, George A Werther, MD
国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌・代謝科　内木 康博

今号の概要

“*PER*” Volume 8, No.4より，①Laron教授によるGH治療の歴史，治療適応，正当な治療や不適切な治療におけるリスク，②IGF-Ⅰの分子作用メカニズムとGH-IGF-Ⅰ系の遺伝子異常による成長障害，③IGFBP-2の成長と代謝における役割，についてのレビューを紹介します。

総監修：たなか成長クリニック院長　田中 敏章

JCR 日本ケミカルリサーチ株式会社

1 成長ホルモン治療：直面するジレンマ

Growth Hormone Therapy: Emerging Dilemmas

Zvi Laron, MD, PhD, (h.c.)*

田中 敏章　たなか成長クリニック

● 歴史的背景

下垂体の成長ホルモン(GH)が成長と代謝に対して果たす役割は，20世紀の100年を経て明らかになってきた。1910年，Cushingは下垂体性巨人症と先端肥大症の検討で，下垂体の好酸性腺腫から成長を促進している物質が分泌されていることを仮説として提唱した。1921年にEvansとLongがウシの下垂体抽出物をラットに投与して巨大ラットをつくり，1937年，Youngはこの下垂体抽出物を正常なイヌに投与すると糖尿病が発症することを報告した。1958年，Rabenは成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD)の男子にhGHを投与して，治療に成功した。その後，死体解剖時の下垂体の収集は製薬会社により大々的に行われるようになり，その中でもスウェーデンのKabi社，イタリアのSerono社が最初に下垂体抽出hGH製剤を販売した。

● hGH製剤の臨床使用

下垂体から抽出したhGH(p-hGH)は少量しか製造できなかったため，GHD児においても十分に治療できない状態であった。1985年，p-hGH治療を受けた患者のCreutzfeldt-Jakob病発症が，米国，英国，フランスから報告され，p-hGHの使用は世界的に中止され，大腸菌を用いた遺伝子組換えhGH(rhGH)を用いる方向に拍車が掛かり，数年後の市場にはrhGHが見られるのみとなった。

● hGHの治療適応

最も論理的な適応はGHDにおける補充療法であるが，rhGHの無限の供給によって，GH分泌能が正常なその他の疾患にも有効であることがわかってきた。

Albertsson-Wiklandらは，特発性低身長症(ISS)小児49名に33 μg/kg/日，50名に67 μg/kg/日のhGHを投与して，平均1.3SDの身長SDスコアの改善が示されたと報告している。

Witらは，34 μg/kg/日または53 μg/kg/日のhGH用量でISSを治療。長期治療も効果があり，53 μg/kg/日が最も効果があったとしている。有名なコクラン・レビューでは，1202の論文の中から20を解析可能として選択し解析した結果，「hGH治療は短期的な成長速度を上昇させ，成人身長を改善するが，その成人身長は健常小児には追いつかない」と結論付けた。

Kampらは，ISSにおける0.35mg/kg/週以上のhGH治療は，骨年齢を促進し，思春期の早期誘発を招き，結果として思春期の期間を短くし，成人身長の改善が少なくなることを報告している。またGalatzerとLaronは，ISS児50名に対しhGH治療前，治療中，治療後にアンケート調査を行い，希望身長に達していない児は大きな失望を味わっているという結果を報告した。

● 他のhGHの適応症

ターナー症候群：多くの国でターナー症候群に対するGH治療が承認されている。治療量は39～54 μg/日と幅があり，その治療効果も2～7.6 cmと報告により差が認められる。9歳頃より超低用量のエストロゲンをhGHと併用することで，hGH単独よりも3 cm成人身長が高くなり，エストロゲンとの相乗作用が示唆されている。ターナー女性は有害事象のリスクが高く，その一部は高用量治療や染色体の核型と関係していると報告されている。

小児慢性腎不全性低身長症：欧米やその他のいくつかの国では，小児の慢性腎不全による低身長に対してのGH治療が承認されている。最近までは，この適応は腎移植までと限られていたが，腎移植後もcatch-upしない小児が多く報告されている。そのような例では，グルココルチコイドの投与が終了したら，GH治療を再開すべきである。

プラダー・ウィリ症候群(PWS)：いくつかの国では低身長のPWSに対するhGHが認められている。短期治療効果としては，成長速度の促進と肥満の軽度低下が報告されているが，重大な有害事象(突然死)が報告されて，高度肥満や呼吸障害があるPWSへのGH治療は禁忌になった。最近では長期治療に伴う肥満の増加が報告されている。

ヌーナン症候群：ヌーナン症候群においてもGH治療の効果があったと報告されている。先天性心疾患がある場合には，特別に注意が必要である。

*Endocrinology & Diabetes Research Unit, Schneider Children's Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel

骨系統疾患：骨系統疾患におけるGH治療効果は期待外れであった。

● hGHとGnRHアナログの併用療法

hGHとGnRHアナログの併用により，思春期の成熟を停止させて成人身長を改善しようとする臨床試験は，おそらく併用療法開始年齢の違いなどで，結果が一定ではない。最近の報告では，SHOX欠損症によるISSに併用療法を行ったところ，5分の4の子どもの身長SDスコアが－2.3±1.3 SDから－1.7±1.6 SDに改善したとされている。

● 病気とは認められない低身長児を治療することに関する倫理的な問題

製薬会社が無限にrhGHを製造できるようになり，またメディアや社会的な“高身長崇拝”の高まりにより，病気と考えられない低身長小児にもGHが投与されてきた。これらの治療を受けた低身長児が，それなりのハンディキャップがあったかどうかの検討が，現在論議をかもしている。低身長児，低身長成人が精神的にも社会的にもハンディキャップを受けているという多数の報告がある一方，適切なコンサルテーションを行ってサポートすれば，低身長児は精神的にも適応でき，知能も正常であるという報告もある。またGH治療を行ってもQOL改善はないという報告もある。成人身長の改善についての証拠も非常に少なく，まだ議論の残るところである。hGHは非常に高価なので，コスト／ベネフィットの論議も起こっている。

● rhGH治療の安全性

有害事象：GHD患者は細胞外体液が減少している。治療開始時は，この状態が急激に改善するため，ナトリウムや体液の貯留が起こる。液体の過剰投与と高用量GH投与は過剰な体液貯留を引き起こし，頭痛，頭蓋内圧亢進，乳糖浮腫を起こす。また特に小児においては痙攣が多く見られ，成人においては大腿骨頭すべり症，筋肉痛，手根幹症候群，関節痛が見られる。他の有害事象としては，インスリン抵抗性の亢進，耐糖能低下があり，特にターナー症候群やPWSでは，2型糖尿病の発症が見られる。長期治療，特に高用量治療は，骨年齢進行，思春期の早期誘発，肥満度亢進を招く。

GH治療を受けた患者の癌発症のリスク：血中のhGHやIGF-I濃度が高いと，癌発症リスクが高いことは知られている。NCGSデータでは，50,000人以上で約200,000治療年が登録されたうち，27人に白血病が発症した。その内訳は再発9人，新規発症15人，GH治療終了後に発症が3人であった。GH治療中の腫瘍の発症は期待値26人に対し29人とやや多かった。二次性癌の発症は49人で，そのうち37人は原発腫瘍に対し放射線治療を受けていた。OZGROWの3,000人のデータから，9人の頭蓋咽頭腫の再発が報告された。頭蓋咽頭腫は，術後腫瘍の増大が認められることもあるので，GH治療対象児を慎重に選ぶ必要がある。

Moshangらは，GH治療を受けた脳腫瘍患者1,262例の再発率が増加していないことを報告した。また小児癌生存症例を長期経過観察したChildhood Cancer Survivor Study（CCSS）の対象者14,108例のうち，GH治療を受けていた361例を検討した研究では，20例に二次癌が発症し，特に髄芽腫が増えていることが報告された。KIGSのJustelとShaletの報告では，二次癌に軽度の増加は認められるものの，GH治療をやめる理由にはならないと結論している。米国内分泌学会のガイドラインは，「活動性の悪性腫瘍がある場合には，GH治療は禁忌である」と述べている。

小児においては，ファンコーニ貧血，ブルーム症候群，ガードナー症候群，神経線維腫症，XYターナー症候群や癌家系など，遺伝的に癌発症が多い場合には，GH治療は薦められない。SGA性低身長症小児にGH治療が多くの国で承認されたが，SGA小児は肝芽腫の発症が多いので，これらの小児を治療する時は注意が必要である。

hGH治療患者の死亡率：GH治療を受けて成人になった7,000人を追跡研究した結果，死亡数が一般予測の70人に対して93人に増加していたとフランス医薬品審査庁が発表し，これがGH治療に対する世界的な不安と警戒心を招いた。米国食品医薬品局と欧州医薬審査庁は2010年12月にプレスリリースを出し，この調査のみでは死亡リスク増加とGH治療の確実な関連性を断言できず，更なる解析が必要であるとする一方，欧州では全GH製剤の安全性調査が開始され，現在も進行中である。当面緊急な問題となる懸念はないものの，医師は適応および承認された用量に厳密に従い，GH製剤の推奨用量の範囲内で使用することが推奨された。

【訳者注】2011年12月，欧州医薬審査庁は「GH治療のレビューを終了し，リスク／ベネフィットを考えた場合，最終的にGH治療はベネフィットが大きいことを確認した。処方医は，適応疾患と治療量を厳密に守り，GH治療に関する注意事項や警告に対して十分注意してほしい。」とのプレスリリースを出した。

● 結　論

hGHの種々の適応症における長期使用は，我々に治療効果と治療の限界を知らしめ，疑問とジレンマが出てきた。重症GHDなどにおけるGH補充療法にはコンセンサスがあるが，病気でない低身長におけるGH治療は，いまだに議論の残るところである。少数例の偽薬対照試験では，心理社会的な改善も成人身長の改善にも疑問を投げかけている。有害事象は，主に高用量治療において，あるいは糖尿病と悪性腫瘍の高リスク患者に関して報告されている。他の重大な有害事象は，PWSの突然死と，小児期にGH治療を受けた若年患者の死亡である。GH治療を施す患者を決める必要がある。

2 インスリン様成長因子の分子作用メカニズム：GH-IGF系の変異が低身長を起こす機序

Molecular Mechanisms Underlying Insulin-Like Growth Factor Action
How Mutations in the GH: IGF Axis Lead to Short Stature

Briony E Forbes, PhD*

曽根田 瞬　国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部

インスリン様成長因子(IGF-Ⅰ，IGF-Ⅱ)は，IGF-Ⅰ受容体(IGF-IR)を介して細胞の増殖，生存，分化，遊走などの作用を表す。IGFは正常な成長と発達に不可欠な因子で，その発現や機能の変化は過成長や成長不全を引き起こす。IGF-Ⅰは出生前後の成長に，IGF-Ⅱは出生前の成長に重要である。IGFの作用は，IGF結合蛋白(IGFBP)1〜6がIGFの血中濃度を維持し，またそれを標的組織へ輸送することにより，調節されている。IGFはIGFBP-3およびIGFBP-5とacid labile subunit(ALS)による複合体(150kDa)を形成し血中に存在している。この複合体は細胞外マトリックスやIGF分解酵素の作用によりIGFBPの解離が起こり，リガンドが標的組織の受容体と結合できるようになる。よって，IGFおよびその受容体とそれに関与する分子メカニズムを知ることは，遺伝子変異による疾患成立機序を理解する上で重要である。

● IGF-IRとIRの構造

IGF-IRは膜貫通型チロシンキナーゼ受容体で，IRの構造とよく似ている。それぞれ2つのαとβサブユニットがホモダイマーを形成している。リガンド結合部位は細胞外のA鎖に，チロシンキナーゼドメインは細胞内のB鎖に位置する。リガンドが結合すると細胞外ドメインに構造的変化が起こり，膜貫通領域を超えて細胞内ドメインに情報が伝達される。これにより内因性のチロシンキナーゼの活性化と自己リン酸化が生じ，下流のシグナル分子が動員される。IRの細胞外ドメインは折りたたみ構造となっている。ここにはリガンドが結合可能なポケットが2つ存在する。1つのポケットの中には2つの結合部位が存在し，結合部位1(S1)はラージ(L)1ドメインともう一方のモノマーのインサートドメイン(ID)から構成され，結合部位2(S2)は，S1のIDと同じ側のモノマーのフィブロネクチンⅢ型(Fn)1ドメインとFn2ドメインから成る(**図AB**)。

● IGFとインスリンの構造

IGF-ⅠとIGF-Ⅱはそれぞれ70個と67個のアミノ酸から成るペプチドで，4つのドメインで構成されている。インスリンの構造とよく似ており，Cドメインは成熟インスリンが生成される過程で除去される部分に該当する。いずれも3つのαヘリックスと3つのジスルフィド結合が構造の核となっている。IGF-ⅠとIGF-Ⅱにはインスリンと同様の結合部位が2ヶ所存在するので，インスリンがIRと結合するのと同じ機序により，IGFとIGF-IRが結合すると推測される。しかし，IGF-ⅠのCドメインやAla8，Met59はインスリンにはない受容体結合点であり，そのわずかな違いが作用に変化を与えている可能性がある。

● リガンドと受容体の結合

インスリンとIRは，S1ではインスリンのValB12，TyrB16，TyrB24とIRのL1ドメイン間，そしてTyrB25，ValA3，ThrA8とCTドメイン間で結合している。S2の結

L1-2：ラージドメイン1-2
CR：システインリッチドメイン
Fn1-3：フィブロネクチンⅢ型ドメイン1-3
ID：インサートドメイン
Ex11：エクソン11領域(IR-Bのみ)
TM：膜貫通領域
JM：膜近傍領域
TK：チロシンキナーゼドメイン
CT：C末端ドメイン
S1-2：結合部位1-2

図．インスリン受容体とIGF-Ⅰ受容体の構造

A：リガンド結合領域はL1, Fn1, Fn2, IDで構成される。IGF-ⅠのCドメインとIGF-IRのCRドメイン間の結合は，IGF-Ⅰに特有の結合点である。
B：受容体のS1は，L1と反対側のIDから成る。S2は同様に，Fn1と反対側のFn2から成る。蓋がかぶるようにS1とS2にリガンドが結合すると，受容体の構造が変化する。その結果，反対側のリガンドがはまるポケットは結合が解除される。

*School of Molecular and Biomedical Science, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia 5005, Australia

合解析の報告はないが，FabryらによりFn1のループ構造の関与が確認されている。IGF-ⅠとIGF-Ⅱは同様の結合機序を有すると推測されるが，IGF-ⅠのCドメインがIGF-IRのCRドメインと接する点が異なる。前述したとおり，結合ポケットは2つ存在するが，片方にリガンドが結合すると受容体の形態が変化し，もうひとつのポケットの結合は阻害され，リガンドと受容体の結合比率は1：1となる。この“harmonic oscillator”と呼ばれるリガンド解離の加速とネガティブな協調作用は，IGF-IRとIRに特有の機構である（**図B**）。

● IGF-Ⅰ受容体のシグナル伝達

リガンドが結合するとIGF-IRの細胞外ドメインは構造が変化し，細胞内のチロシンキナーゼドメインが活性化し，Tyr1131，Tyr1135，Tyr1136のリン酸化反応が引き起こされる。Tyr950の自己リン酸化に続いて，インスリン受容体基質（IRS）1，2とShcが動員される。2つのメインカスケードのうち，IRSとShcの活性化が最初に起こり，続いてPI3K-AKT/PKB経路とRAS/MAPK経路が活性化される。

● IGFとIGFBPとの相互作用

IGF-ⅠとIGF-Ⅱは6種類のIGFBPと相互に作用している。各IGFBPへの親和性は多少異なるが，IGF-Ⅰの3番目のグルタミン（IGF-Ⅱでは6番目のグルタミン）はIGFBPと結合する上で重要な共通アミノ酸基である。IGF-ⅠとIGF-Ⅱはともに，IGFBPおよびIGF-IRへの結合部位が重複しているため，IGFBPと結合した状態のままではIGF-IRと作用することができない。

● GH−IGF系と低身長

成長ホルモン（GH）分泌不全やGH受容体（*GHR*）遺伝子の変異やGH−IGF系の遺伝学的な異常は，低身長などの出生後の成長障害を招く。これらの異常があると，*GHR*の下流にある転写因子Stat5b およびGHのコントロール下で産生されるIGF-Ⅰ，IGFBP-3，ALSの濃度は低下する。Stat5b遺伝子とALS遺伝子の変異による成長障害は報告されているが，IGFBP-3を含むIGFBPの遺伝子変異の報告はない。

● IGF-Ⅰ，IGF-Ⅱ遺伝子の異常

エクソン4と5の欠失による変異として最初に報告されたものは，本来の70よりも短い25のアミノ酸に8つのナンセンス配列が付加された異常ペプチドであった。症例は成長障害，感音性難聴，精神発達遅滞を合併しており，これらは子宮内の重度IGF-Ⅰ欠乏による臨床症状と考えられている。IGF-Ⅰは測定不能で，ALSとIGFBP-3は正常であったが，GHは上昇していた。この変異IGF-Ⅰ蛋白には，核となる構造と結合に必要なアミノ酸配列が欠如している。

次に同定されたVal44Met変異でも同様の臨床症状を認めたが，IGF-Ⅰは上昇していた。解析により，この変異ではIGF-Ⅰの構造は変化しないがIGF-IRへの結合能が著明に低下し，S1に位置する44番目のアミノ酸基が，結合能を決定する上で重要であることが判明した。IGF-IRへの結合が欠如するということは，作用するIGF-Ⅰが無いのと同じことになる。

最近報告されたArg36Gln変異症例は，軽度の成長障害と精神発達遅滞を伴っていたが，聴力は正常で，IGF-Ⅰは低下していた。36番目のアミノ酸基が置換すると，IGF-IRのCRドメインと結合する部位の電位が喪失し，結合親和性が減少する。

IGF-Ⅱの遺伝子変異は報告がないが，インプリンティング異常によってBeckwith-Wiedemann症候群の過成長が，そして父性発現アレルの減少によってSilver-Russell症候群の成長障害が，それぞれ引き起こされる。これは，ヒト胎児発育におけるIGF-Ⅱの重要な役割を明示するものである。

● IGF-IR遺伝子の変異

ヒトのIGF-IR遺伝子のホモ接合性変異は致死となるためか，報告がない。しかし，ヘテロ接合性変異では成長障害を示すことが報告されている。この変異では，部分的な精神発達遅滞と小頭症を認めるが難聴は合併せず，こういった表現型はIGF-Ⅰ遺伝子のArg36Gln変異の表現型と類似している。通常，IGF-ⅠとIGFBP-3の濃度は正常もしくは上昇する。子宮内発育遅延と出生後の成長障害を認める患者の中に，IGF-IRの遺伝子欠失を認めることがある。IRの変異と同様にさまざまな機序により疾患が成立すると推測される。

最初のヒトIGF-IR変異の報告はArg108GlnとLys115Asnの複合ヘテロ接合性変異であった（2003年）。この患者の線維芽細胞で発現しているIGF-IRは，リガンド結合能と受容体活性が低下していた。108と115番目のアミノ酸基はL1ドメインのS1を形成し，これらの変異によりリガンド結合能が障害されると考えられる。

また，IGF-IRの発現や活性化が障害される変異もある。Arg59Stop変異は受容体産生が障害され，細胞表面のIGF-IRが減少する。Arg709Gln変異は（プロセッシングプロテアーゼの）フューリンによるレセプター前駆体の蛋白切断過程が障害され，成熟IGF-IRが産生不全となる。Fn2ドメインに位置するVal599Glu変異では，成熟IGF-IRの分泌が障害される。Glu1050Lys変異ではATPの結合が不安定になり，Gly1125Ala変異ではチロシンキナーゼ活性ループが障害される。エクソン18の1106番目のストップコドンへの変異が起こると，変異mRNA排除機構（NMD）によってIGF-IRの発現量が減少する。

成長と代謝の接点としてIGFBP-2――小児肥満との関係

3

IGFBP-2 at the Interface of Growth and Metabolism—Implications for Childhood Obesity

Matthew A Sabin, MB, BS, PhD[1], Vincenzo C Russo, PhD[1], Walid J Azar, BSc[1], Steven W Yau BSc[1], Wieland Kiess, MD[2], George A Werther, MD[1]

内木 康博　国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌・代謝科

IGFの作用の特異性はIGFBPファミリーによる

成長ホルモン(GH)/インスリン様成長因子(IGF)-I系には，人間のさまざまな器官において成長，代謝，生殖，加齢を調節する重要な生理的な働きがある。IGF-Iの内因性の産生は主にGHと栄養によって決定され，その生物学的活性は6つの相同の結合蛋白(IGFBP-1からIGFBP-6)によって決められる。これらのIGFBPはIGF-IとIGF-IIの両方に結合するが，インスリンには結合しない。IGFBP-1, IGFBP-3，IGFBP-4はIGF-IとIGF-IIに同様の親和性を持って結合するが，IGFBP-2，IGFBP-5，IGFBP-6はIGF-IIにより高い親和性を示す。

IGFBPのIGF非依存性代謝作用

IGFBP-1は，門脈のインスリン濃度によって肝臓のIGFBP-1産生の調節を介し，インスリンと逆相関し，レプチンとも，インスリンほどの程度ではないが，同様に逆相関する。その結果，循環血中のIGF-I値を主に抑制し，a5β1のようなインテグリンと非依存的に結合すると考えられる。これはおそらく，10番染色体上の細胞接着チロシンキナーゼ(FAK)やフォスファターゼ・テンシン・ホモログ(PTEN)を介した，PI3キナーゼ-Akt経路に対する作用によってインスリンのシグナルを強くするためと考えられる。IGFBP-1は，成人においては2型糖尿病の危険性，そして小児においては2型と1型の鑑別に有用な独立したマーカーとされてきており，IGFBP-1とIGFBP-2はともに1型糖尿病の血糖コントロールに関与していると考えられる。

IGFBP-2の構造と機能

IGFBP-2はIGF-IよりもIGF-IIに優先的に結合し，ほかのIGFBPと同様，両端のドメインがIGF結合の性質を持つ。加えて中間領域とC端領域は，細胞表面結合や蛋白分解を受けやすいなど，多くの生物的機能を提供するといった，他とは異なった機能性ドメインを持つ。一旦IGFBP-2が細胞表面に結合すると，そのIGFへの親和性は減少し，IGFは離れて細胞のIGF受容体に結合できるようになる。IGFBP-2はIGF非依存性抗アポトーシス効果，増殖効果，移動性効果を有していると考えられるため，進行癌の転移に特に重要な役割を持つ可能性がある。

IGFBP-2の代謝作用

IGFBP-2は，乳児の血中の主なIGFBPであり，白色脂肪細胞から産生される主なIGFBPでもあり，出生後早期からの成長と代謝における脂肪塊のダイナミックな変化と重要な関わりがある。このことは，SGA児の成人後のIGFBP-2濃度が低く，この値がインスリン感受性と相関するとした最近の論文で示された。成人でも小児でも，肥満は循環血中のIGFBP-2を減少させることが知られており，さらに皮下脂肪よりも内臓脂肪蓄積のある肥満においてその効果がより大きい。逆に，著しく体脂肪量と内臓脂肪が減少している神経性食思不振症では，同年代の正常体重の健常者と比べると，IGFBP-2の血中濃度は上昇している。アディポネクチンと同様，IGFBP-2は主に脂肪組織で産生されているのにもかかわらず，その循環血中値は肥満体において低値である。

IGFBP-2の栄養制御とその代謝作用の考えられるメカニズム

2010年Hedbackerらは，IGFBP-2がレプチンによって制御され，その量は食事摂取と体重のいずれにも変化を起こすには小さ過ぎることを示した。また3人のレプチン欠損の患者では健常者と比べてIGFBP-2濃度が低下していたが，レプチンを投与することで3人中2人の血中IGFBP-2値が上昇したことも示した。これらの知見はIGFBP-2の栄養調節はレプチンを通じて行われていることを示唆しているが，さらなるメカニズムの研究が必要である。今のところ，肝臓のIGFBP-2産生に与えるレプチンの間接的な影響は，CNSから末梢へのシグナルを介していると考えられる。

[1]Centre for Hormone Research and Department of Endocrinology & Diabetes Murdoch Childrens Research Institute, Royal Children's Hospital and University of Melbourne, Victoria. Australia. [2]Department of Women and Child Health, University Hospital for Children & Adolescents, University of Leipzig, Germany.

● 小児肥満との関係

小児肥満は長期の病的状態と死亡率に有意に相関し，2型糖尿病，心疾患，肝疾患，癌の危険性を上昇させる。その危険性を評価するためのモデル作成が試みられているが，過体重と肥満のいずれが長期疾病を発症する危険性が高いかはまだわかっていない。小児においては，体重が正常範囲内であっても，BMISDSの上昇と合併症の危険性増加とが相関しているように思われるが，肥満の程度だけでは長期疾病の予測因子としては不十分である。これについては，2型糖尿病の家族歴や民族などの因子が危険性を大きく左右することが知られており，肥満関連疾患発症には遺伝的素因の存在が顕著であることがわかる。食後高血糖や高インスリン血症を減少させる食事や運動などの環境因子は，危険性を低下させるのに重要である。現在，遺伝的素因と環境要因とがいかに相互に作用して体重関連性疾患の長期危険性に影響を与えるのかについて研究がなされている。

● 脂肪の増加

ニワトリを使った実験から，早期の食事操作によってIGFBP-2が影響を受け，その結果，成長を制御するという知見が得られた。さらに胎児期の成長が制限された乳児では，胎盤中や臍帯血清中のIGFBP-2が増加しており，満期産と比べて早期産児の母親の母乳中のIGFBP-2濃度は高く，それとともにIGFBP-2が分解されない形で腸管に届き，成長促進効果を与えることも知られている。したがって，IGFBP-2は，特に成長を制限された乳児にとって，早期の成長を制御するのに重要であると考えられる。IGFBP-2の早期変化が体組成にどの程度の変化をもたらすかはまだ明らかではない。

● インスリン感受性と２型糖尿病の危険性

小児期のメタボリック症候群を25年追跡すると，心血管系疾患の危険性が10倍になるが，ホルモンと栄養によるIGFBP-2の変化が2型糖尿病の長期の危険性を変化させているか否かは不明である。しかしながら小児の肥満は循環血中のIGFBP-2濃度を変化させることは確かで，それが代謝への影響を長期に与える可能性がある。イタリアの研究者らは平均10.6歳の肥満小児38人(男児19人)を対象に研究を行い，そのサブグループである平均年齢9.7歳の12人(男児8人)において，皮下脂肪組織内のIGFBP-2のmRNAの発現が，循環血中IGFBP-2濃度，DEXA法で測定した体組成，そして静注糖負荷試験によるインスリン感受性に相関するか否かを検討した。過去の研究結果と同様に，循環血中IGFBP-2はインスリン感受性と正に相関しており，IGFBP-2のmRNA発現は体脂肪率，インスリン感受性，遊離IGF-I，レプチンに関連しているという結果が得られた。IGFBP-2のmRNA発現と循環血中のIGFBP-2濃度に相関は認められなかったが，IGFBP-2のmRNA発現と肥満には強い正相関があり，これはインスリン感受性に非依存的であった。これらのデータは，IGFBP-2が肥満小児の脂肪塊の増加とインスリン抵抗性に関連することを示すが，IGFBP-2の変化がインスリン抵抗性の結果なのか原因なのかを決定付けるものではない。

● 非アルコール性脂肪性肝疾患

食事性肥満マウスもしくはレプチン欠損肥満マウスにおいて，肝臓のIGFBP-2を過剰発現させることで脂肪肝が改善したという実験結果がある。また肥満に関係のない肝疾患の病態生理にIGFBP-2が関与するという所見が，肝細胞特異的PTEN欠損マウスから得られたが，このマウスは人間の非アルコール性脂肪性肝炎と全く同じ病変を示していた。他の組織でもIGFBP-2とPTENとの緊密な関係が認められたことから，肝臓でのIGFBP-2発現が肥満関連性肝疾患の易罹性に関与するのかもしれない。

● 肥満関連性糸球体硬化症

肥満は，糖尿病関連腎症を悪化させると同時に，腎疾患の危険因子でもある。IGFBP-2は糸球体の上皮細胞に存在する。近年，有足細胞はインスリン感受性であり，非エステル化脂肪酸に曝露することで腎特異的なインスリン抵抗性を誘発することが示された。特に糖尿病腎症でIGFBP-2が減少していることから，IGFBP-2がおそらく肥満関連腎症の発症に重要な役割を果たすと考えられる。さらに，外因性のIGFBP-2を培養中のメサンギウム細胞に加えると，高グルコース濃度の有害な作用から細胞を守るようであり，このことからもIGFBP-2の腎保護性が示唆される。

● 癌の危険性

乳癌や子宮内膜癌などホルモン依存性の癌と肥満との関係，また肥満やインスリン抵抗性におけるIGFBP-2の役割，そして癌においてIGFBP-2がIGF非依存性作用を及ぼすことを考えると，IGFBP-2は肥満関連の癌発症において中心的因子であると説明が付く。最近の乳癌の研究では，IGF-I受容体の状態やIGFBP-2とIGFBP-3の蛋白発現はエストロゲン受容体の状態に相関し，IGFBP-2は全生存率の独立した陽性の予測因子であることが示された。

まとめとして，IGFBP-2は遊離IGF-Iの組織特異的修飾に関与し，その結果，脂肪生成とインスリン感受性に影響を与える。最近のデータでは，IGFBP-2は代謝に特異的なIGF非依存性作用を発揮することができ，小児や成人期早期に肥満や体重関連性代謝疾患発症に重要な意味を持つと考えられる。

医療機器承認番号 21700BZZ00479000
機械器具 74　医薬品注入器
管理医療機器　非静注インフュージョンポンプ
JMDN コード 70394000

成長ホルモン製剤グロウジェクトBC注射用8mg 専用注入器

グロウジェクター®

Growjector®

※操作方法・使用方法、禁忌・禁止を含む使用上の注意等は
取扱説明書・添付文書をご参照ください。

製造販売元
パナソニック ヘルスケア株式会社
〒791-0395 愛媛県東温市南方2131 番地1

販売元（資料請求先）
日本ケミカルリサーチ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号

2010.12作成

医療機器認証番号 219AFBZX00104000
機械器具 74 医薬品注入器
管理医療機器 医薬品ペン型注入器
JMDNコード 70391000

グロウジェクトBC注射用8mg専用注入器

BD ペンジェクター™ 3

「操作方法又は使用方法」、「禁忌·禁止を含む使用上の注意」等は取扱説明書·添付文書をご参照ください。

販売元（資料請求先）
日本ケミカルリサーチ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

製造販売元
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地

2010.4作成

OT 000-0 0000
KO 12 MED

発 行　株式会社 メディアート
〒102-0074　東京都千代田区九段南4-2-15
©MediArt, Ltd. 2011